9

NEUROPATII INFLAMATORII ACUTE

Lăcrămioara Perju-Dumbrava
UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Neuropatiile inflamatorii acute cuprind un grup heterogen de afecţiuni şi anume unele neuropatii imune şi neuropatiile cu etiologie virală-bacteriană. Din entitatea neuropatiilor cu mecanism imun, sindromul Guillain-Barré şi variantele sale rămân condiţia clinică cel mai frecvent întâlnită care şi acum mai determină o mortalitate şi morbiditate crescută.

Cercetările recente arată că există mai multe forme clinice distincte de sindrom Guillain-Barré (SGB), forme ce probabil au şi mecanisme fiziopatologice specifice. Acestea sunt: poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută (AIDP); neuropatia axonală senzitivo-motorie acută (AMSAN); neuropatia motorie axonală acută (AMAN); forma senzitivă a sindromului Guillain-Barre; şi sindromul Miller-Fischer (SMF).

Lucrarea trece în revistă cele mai importante entităţi clinice, particularizându-le caracteristicile şi atitudinile de diagnostic şi tratament.

Abstract

Acute inflammatory neuropathy represent a heterogeneous group of diseases, including some immune mediated and infectious (viral-bacterial) neuropathy. Guillain-Barre syndrome and its variants is the most common acute paralytic disease from the group of immune mediated neuropathy, which still produces major mortality and morbidity.

Recent researches describe many distinctive clinical forms of GBS, with different physiopathological mechanisms. This forms are: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP); Acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN); Acute motor axonal neuropathy (AMAN); the sensitive form of Guillain-Barre syndrome; and Miller-Fischer syndrome.

This work defines the most important entities, describing their characteristics, diagnostic and therapy.

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ & VARIANTE

Sindromul Guillain-Barré (SGB) este cea mai frecventă boală paralizantă acută care şi acum mai determină o mortalitate şi morbiditate crescute. SGB reprezintă o suferinţă reactivă, autoimună, autolimitantă, declanşată de o infecţie bacteriană sau virală anterioară. Deşi patogeneza SGB rămâne incomplet definită, există o susţinere a conceptului că SGB rezultă ca urmare a unui răspuns imun aberant organ-specific. Organismele infectante induc răspunsuri imune (umorale şi celulare) care, printr-un mecanism ce implică mimetismul molecular, reacţionează încrucişat cu componentele gangliozidice de suprafaţă ale nervilor periferici.

1. Epidemiologie

Timp de mai bine de patruzeci de ani, SGB a fost obiectul a 35 de studii populaţionale din zone bine definite ale Europei, Australiei, Americii Latine şi de Nord. Astfel, s-a dovedit că deşi SGB survine la orice vârstă, incidenţa sa în copilărie este rară. Incidenţa anuală este aproape uniformă în jurul vârstei de 40 ani şi variază între 1,3-1,9/100 000 loc. Majoritatea studiilor arată un vârf al incidenţei în adolescenţa târzie şi în perioada de adult tânăr şi un al doilea vârf la vârstnici (Kaplan J.E., şi col., 1983; Visser L.H., şi col., 1996).

Toate studiile epidemiologice sunt îngreunate de absenţa testelor diagnostice de referinţă care să permită confirmarea cu certitudine a diagnosticului. Majoritatea însă furnizează date similare, sugerând că SGB survine cu o distribuţie uniformă în emisfera vestică, fără tendinţă de aglomerare şi cu minore variaţii sezoniere.

2. Criterii diagnostice ale SGB

Criteriile de diagnostic ale SGB tipic cuprind criterii clinice necesare, criterii de susţinere şi criterii de excludere (Asbury A.K., şi col. 1998).

2.1. Criteriile clinice necesare diagnosticului de SGB sunt:

- deficit motor progresiv la ambele membre inferioare şi superioare,
- areflexie.

2.2.Criteriile care susţin în mare măsură diagnosticul de SGB sunt:

- caracterul progresiv al simptomelor pe parcursul a mai multor zile până la 4 săptămâni,
- caracterul relativ simetric al simptomelor,
- semne sau simptome senzitive moderate,
- implicarea nervilor cranieni îndeosebi a perechii a VII-a,

- iniţial o evoluţie progresivă, care este urmată de un platou şi o tendinţă la recuperare începând din săptămâna a 24-a,
- disfuncţie autonomă,
- absenţa febrei la debut,
- concentraţie crescută a proteinelor în LCR, dar mai mică de 10×10^6/L,
- modificări electrodiagnostice caracteristice.

2.3. Criteriile de excludere a diagnosticului de SGB sunt:

- diagnosticul de botulism, miastenie, poliomielită, neuropatie toxică,
- anomalii ale metabolismului porfirinelor,
- difterie recentă,
- prezenţa unui sindrom senzitiv pur, fără deficit motor.

3. Patogeneza SGB

Majoritatea cercetărilor privind patogeneza SGB continuă să se concentreze asupra răspunsului imun aberant al celulelor B faţă de glicolipide şi faţă de structurile înrudite. Numeroase rapoarte (pe serii mici sau cazuri izolate) descriu anticorpi faţă de componentele glicolipidice incluzând GM1, asialo-GM1, GM1b, GalNAc-GD1a, GD1b, 9-O-Acetyl-GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b şi LM1 (figura 1).

De asemenea, s-a încercat corelarea reactivităţii anticorpilor specifici cu aspectele clinico-patologice ale bolii (implicarea fibrelor motorii sau senzitive, prezenţa leziunilor demielinizante sau axonale, distribuirea loco-regională a leziunilor etc.).

3.1. Patogenitatea anticorpilor antigangliozidici

Principiul pe care s-a bazat majoritatea studiilor este cel de „vinovat prin asociere" şi invocă rolul patogen al anticorpilor glicolipidici. Astfel s-a dovedit, ex vivo, că anticorpii umani anti-GQ1b exercită un efect alfa-latrotoxin-like la nivelul plăcilor terminale ale murinelor, precipitând iniţial o eliberare masivă de acetilcolină. Aceasta este urmată de blocarea transmiterii neuromusculare, efect dependent de prezenţa complementului. Examinarea leziunilor structurale sechelare cu ajutorul microscopiei prin imunofluorescenţă a demonstrat dezorganizarea veziculelor terminaţiilor axonale şi procese infiltrative la nivelul celulelor Schwann (O'Hanlon şi col., 2001).

Studierea in vitro a efectelor IgG recoltate şi purificate din serul unor pacienţi cu SMF şi înregistrarea curenţilor de placă şi a receptorilor canalelor postsinaptice de acetilcolină şi nicotină, în culturi de şoarece, au permis constatarea unei reduceri a cantităţii de acetilcolină eliberată şi reducerea amplitudinii curenţilor postsinaptici. Majoritatea pacienţilor studiaţi au prezentat anticorpi anti GQ1b (Buchwald B., şi col., 2000).

3.2. Rolul celulelor T şi al citokinelor

Pătrunderea selectivă a macrofagelor şi limfocitelor T în ţesutul nervos periferic inflamat reprezintă un moment important. Din acest motiv, rolul chemokinelor, citokine specializate care atrag leucocitele în organismele ţintă ale

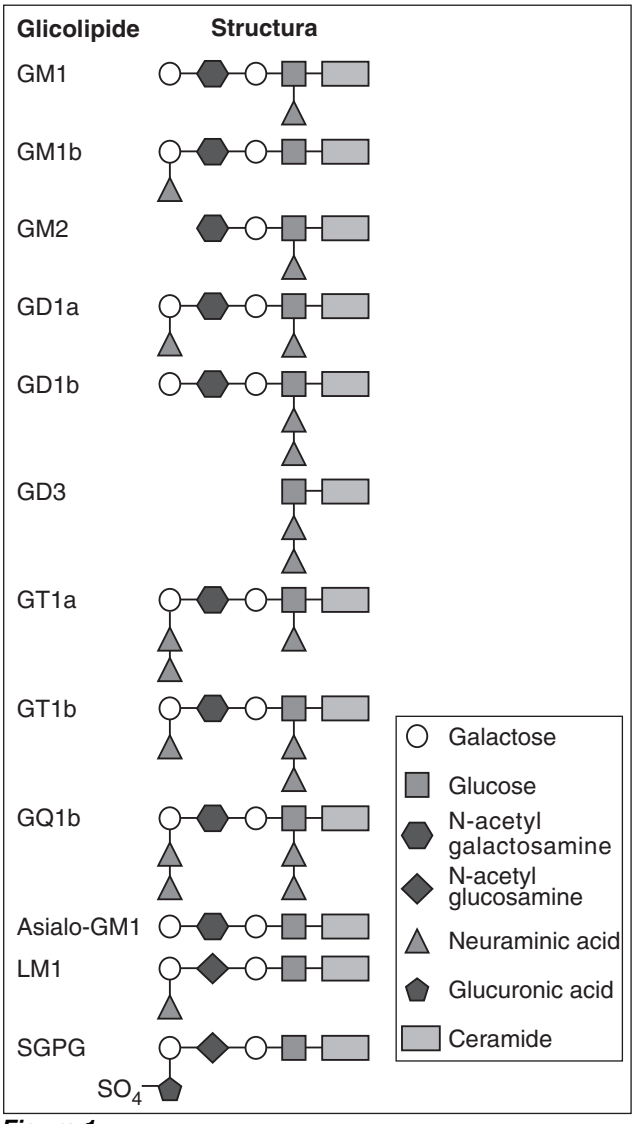

Figura 1
Structura glicolipidelor la care s-a detectat prezenţa de anticorpi în SBS

atacului imun, a fost studiat extensiv în nevrita autoimună experimentală „EAN", (Kieseier B.C., şi col., 2000). Cu toate discrepanţele minore în privinţa unor rezultate recente, datele colective susţin conceptul de existenţă a unor variaţii individuale ale expresiei chemokinelor orchestrate de infiltrarea în sistemul nervos periferic a macrofagelor imunocompetente şi a limfocitelor T. În special CXCL-10 (IP-10), CCL-5 (RANTES), CCL-2 (MCP-1) şi CCL-3 (MIP-1 α) au o importanţă critică în acest proces**.** Pe baza acestor observaţii s-au iniţiat studii pentru a împiedica infiltrarea cu mononucleare în sistemul nervos periferic. Tratamentul cu anticorpi anti-CCL-3 şi anti CCL-2 ameliorează evoluţia clinică şi induce mielinizarea în EAN la şobolanii Lewis. După injectarea animalelor cu anticorpi anti-CCL-3 s-a observat diminuarea semnelor de infiltraţie celulară şi demielinizare în nervul sciatic (Zou LP, şi col., 1999). Zhu L.P., şi col. au urmărit şi producţia de chemokine dependentă de doza CCL-2 şi CCL-3, prin citokinele proinflamatorii IFN – γ şi prin citokinele inflamatorii IL-4 în secţiunile de nerv sciatic ale şobolanilor cu EAN trataţi cu rolipram, un inhibitor

de fosfodiesterază de tipul IV. Rezultatele observaţiilor sale subliniază faptul că eliberarea secvenţială de citokine şi chemokine este orchestrată de răspunsul imun continuu declanşat în sistemul nervos periferic. Factori de transcripţie ubiquitari ca NF-kB pot juca un rol cheie în medierea imunologică a procesului inflamator al nervului periferic la fel ca şi creşterea activităţii lor de transcripţie genetică specifică. În sistemul nervos periferic s-a găsit factorul NF-kB exprimat iniţial de macrofage care este un inhibitor natural IkB localizat pe macrofage la fel ca şi celulele T în neuropatiile inflamatorii demielinizante. În ţesutul nervos non-inflamat s-a descoperit că celulele Schwann exprimă primar acest inhibitor (Andorfer B, şi col., 2001). Creşterea expresiei de NF-kB a fost corelată cu prezenţa macrofagelor accentuând rolul lor critic în procesul bolii. În plus, pe lângă implicarea activă în distrucţia mielinei, macrofagele perpetuează reacţia imună continuă prin mediatori imuni specifici. Recent s-a identificat rolul macrofagelor în EAN, ca sursa celulară de IFN-α şi de inducţie a citokinei IL-18 (Jander S şi Stoll G, 2001).

Izolarea liniei celulare γδT din biopsia nervului sural şi studierea fenotipului receptorilor celulelor T (V-γ8/δ1) a dovedit că acesta diferă de subsetul V- γ9/δ2 care, de obicei, este exprimat în sângele periferic al subiecţilor sănătoşi**.** Această observaţie a devenit importantă când s-a constatat că celulele γδT ale acestui fenotip sunt comune intestinului uman şi pot fi stimulate de Campylobacter jejuni. Apoptoza autoreactivă a mielinei dictată de celulele T poate fi un mecanism important care contribuie la răspunsul imunoinflamator şi la limitarea bolii. Apoptoza celulelor Schwann poate avea rol critic în limitarea remielinizării şi regenerării nervului. Aparent apoptoza celulelor Schwann în EAN pare a fi mediată în mare parte de citokinele proinflamatorii TNF-α sugerând că acestea sunt dăunătoare în faza mediată imun a injuriei nervoase şi de-a lungul fazei de reabilitare (Weishaupt A, şi col., 2001).

Răspunsul imun este sub control genetic. Spre deosebire de alte boli autoimune, în SGB nu s-a găsit o corelaţie strânsă cu clasa MHC haplotipurile I sau II. Studiul distribuţiei genotipice a receptorilor Fc-γ la pacienţi cu SGB a determinat observaţia că receptorii Fc-γ conferă, în procesul de citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi, efectori celulari potenţi cu rolul de anticorpi împotriva mielinei. Pacienţii homozigoţi cu SGB pentru allotipul Fc-γR II au un risc crescut de a dezvolta o formă severă de boală comparativ cu alte genotipuri (Van der Pol WL, şi col., 2000).

4. Evenimente care precedă SGB

4.1. Antecedentele infecţioase

SGB e prototipul unei suferinţe postinfecţioase, 2/3 din cazuri prezintă în antecedente o boală infecţioasă acută, de obicei o infecţie a tractului respirator sau gastrointestinal, vindecată în momentul în care survin manifestările neuropatice. Cu toate acestea, legătura cu SGB nu este încă ferm stabilită necesitând mai multe date.

Intervalul dintre infecţia prodromală şi debutul manifestărilor SGB variază între 1 şi 3 săptămâni. Ocazional acest interval poate fi mai mare, dar media obţinută din mai multe studii, este de 11 zile.

În numeroase cazuri, agentul patogen declanşator al suferinţei prodromale rămâne necunoscut. Agenţii patogeni pentru care există date convingătoare şi dovezi statistice valide privind asocierea cu SGB sunt trecuţi în tabelul 1.

Campylobacter jejuni, cauză majoră a gastroenteritei bacteriene în întreaga lume, a fost identificat ca cel mai comun agent microbian precipitant al SGB (Blaser MJ, 1997).

Datele privind incidenţa infecţiilor cu *Campylobacter jejuni* care precedă SGB depind de localizarea geografică şi de metodologia de prelevare a probei şi sunt cuprinse între 13% şi 72%. Astfel, dovezile unei infecţii recente cu *Campylobacter jejuni* (serologice şi în culturi) au fost de 26-41% în seriile cu cazuri sporadice de SGB din UK, Olanda, SUA şi Japonia (Rees JH, şi col., 1995) şi de 66% în forma epidemică a bolii din China (Kuroki S, şi col, 1993). Cele mai recente date din Europa obţinute din „International Plasma Exchange/ Sandoglobulin Trial" au relevat că 23% din pacienţi au prezentat anterior infecţie cu *Campylobacter jejuni*.

Incidenţa SGB pe un studiu larg efectuat la persoane infectate cu *Campylobacter jejuni* (infecţie confirmată de datele de laborator înregistrate în Swedish National Laboratory Reporting System, în perioada 1987-1995), a fost estimată la 30,4/100 000 loc. Aceasta s-a comparat cu incidenţa de 0,3/100 000 loc. din populaţia generală pe o perioadă de 2 luni. Astfel, riscul de a dezvolta GBS în două luni după episodul de infecţie simptomatică cu *Campylobacter jejuni* este de aproximativ o sută de ori mai mare decât riscul populaţiei generale (McCarthy N, şi Giesecke J, 2001)**.**

SGB este frecvent asociat cu serotipurile de *Campylobacter jejuni* mai puţin întâlnite în enteritele necomplicate. Astfel, 52-77% din japonezii cu *Campylobacter*

Tabelul 1

Infecţii sau imunizări care precedă SGB (confirmate de studii caz-control sau demonstrate în multe cazuri sau serii)

Infecţii sau imunizări	Familia	Comentarii
Virusuri		
• Citomegalovirus	Herpesviridae	
• Epstein-Barr virus	Herpesviridae	
• Varicela zoster virus	Herpesviridae	
Bacterii		
• Campylobacter jejuni	Spiriallaceae	
• Mycoplasma pneumoniae	Mycoplasmataceae	
Vaccinuri		
• Rabies	Poxviridae	Datorită contaminării mielinei
• Swine influenza	Otrthomyxoviridae	Nu cu alte vaccinuri influenza

jejuni asociat cu SGB au prezentat serotipul PNAO:19. În Germania 93% au prezentat serotipul LIOR:11, iar în Africa de Sud 53% au prezentat serotipul PNAO:41. Studiile lui Endtz H-P, şi col., (2000) nu au permis diferenţierea unui grup distinct genetic de *Campylobacter jejuni* asociat cu SGB.

Pacienţii cu infecţie cu *Campylobacter jejuni* prezintă o formă de neuropatie axonală pur motorie de SGB şi probele lor de ser prezintă frecvent titruri crescute de anticorpi anti GM1. (Rees JH, şi col., 1995). Pacienţii cu infecţie cu *Campylobacter jejuni* şi Sindrom Millar Fischer (SMF) prezintă frecvent titruri crescute de anticorpi anti-GQ1b (Willison HJ, şi col., 1993).

Lipozaharidele diverselor serotipuri de *Campylobacter jejuni*, îndeosebi cele aparţinând serotipului HS-19 conţin o tetrazaharidă terminală identică cu cea a gangliozidei GM1. În cazuri izolate, la pacienţi cu SMF, s-a dovedit că anticorpii anti-GQ1b se leagă de epitopii GQ1b prin intermediul lipozaharidelor. Aceste observaţii au condus la conceptul mimetismului molecular care implică împărţirea epitopilor omologi între lipozaharidele bacteriene şi componentele gangliozidice de suprafaţă ale nervilor periferici. Aceste date sugerează că anticorpii antigangliozidici pot apărea ca urmare a unui răspuns imun împotriva unei infecţii premergătoare cu *Campylobacter jejuni*. Diversitatea formelor clinice de SGB poate fi legată de specificitatea crescută pe care *Campylobacter jejuni* o are şi de prezenţa paternurilor specifice de anticorpi antigangliozidici. Deoarece răspunsul imun e mult mai complex, această asociere de factori contribuie substanţial la inducerea susceptibilităţii la boală şi la aspectul clinic heterogen al SGB.

Infecţia cu *Citomegalovirus* tradusă clinic prin afectarea tractului respirator superior, pneumonie sau suferinţă pseudogripală e incriminată ca factor declanşator al SGB într-un procent de 10-22%. (Visser LH, şi col., 1996). Ea se întâlneşte mai frecvent la femei tinere, iar tabloul clinic al SGB se remarcă prin evoluţie mai severă, complicaţii respiratorii mai frecvente, afectarea într-o măsură mai mare şi mai gravă a nervilor cranieni şi tulburări de sensibilitate. Electrofiziologia reflectă prezenţa leziunilor de demielinizare. (Visser LH, şi col., 1996).

Asocierea SGB cu infecţia cu *Haemophilus influenza* a fost găsită într-un procent de 13%, simptomatologia clinică şi datele de laborator fiind relativ uniforme şi corespunzând unei degenerări axonale motorii pure (Mori M, şi col., 2000).

Asocierea SGB cu *virusul Epstein Barr* a fost găsită într-un procent de 10% iar asocierea cu virusul varicelo-zoosterian s-a dovedit a fi mai frecventă decât în populaţia martor.

Este bine cunoscută şi asocierea SGB cu *HIV-1* care survine de obicei în perioada seroconversiei. Aspectul clinic este de polineuropatie inflamatorie acută demielinizantă dar pleiocitoza limfocitară din lichidul cefalorahidian (LCR) trebuie să ridice suspiciunea de infecţie HIV-1 (Berger JR, şi col., 1987).

4.2. Imunizările

Unele rapoarte cazuistice şi serii reduse de cazuri au legat SGB de anumite vaccinări. Ele s-au bazat pe o asociere temporală dar fără a putea stabili o relaţie cauzală. Totuşi nu există nici un dubiu că *vaccinurile antirabice*, preparate din ţesuturile cerebrale ale animalelor adulte, expun la risc crescut de SGB, probabil prin contaminare cu antigene mielinice.

Există însă controverse privind asocierea SGB cu *vaccinarea antigripală*. Datele examinate după vaccinarea a 45 milioane de americani în perioada 1976-1977, au permis concluzia că există o mică creştere a riscului de apariţie a SGB în primele 6 săptămâni de la imunizare. Cauza nu a fost încă stabilită, iar studiile programelor de vaccinare cu Influenza în armata americană nu au evidenţiat o creştere a incidenţei SGB (Roscelli JD, şi col., 1991).

În ceea ce priveşte *vaccinarea antipoliomielitică*, o serie de date raportate din Finlanda sugerează posibilitatea de apariţie a SGB după administrarea orală de vaccin atenuat antipoliomielitic evidenţiind o incidenţă crescută, neobişnuită a SGB în cursul campaniilor naţionale de vaccinare antipoliomielitică (Kinnunen E, şi col., 1998). Această observaţie a rămas însă izolată. Mai mult decât atât, o reevaluare epidemiologică atentă a evidenţiat o coincidenţă a epidemiei cu Influenza, cu o largă răspândire a tipului sălbatic de poliovirus în cursul perioadei relevate. Ambele condiţii ar fi putut contribui la creşterea tranzitorie a incidenţei SGB. În mod suplimentar, numărul de SGB a început să crească înainte de campania de vaccinare încât relaţia cauzală dintre SGB şi administrarea orală de poliovaccin e îndoielnică (Salisbury DM., 1998). În plus, o largă supraveghere a cazurilor de SGB la copii din America de Sud a arătat că nu există o asociere temporală sau o creştere a incidenţei SGB în cursul campaniilor de imunizare masivă cu poliovaccin oral. Concluzionând, rămâne incert dacă vaccinul antipolio oral se asociază sau nu cu creşterea riscului de SGB (Da Silveira CM, şi col., 1997).

Alte vaccinuri de uz curent nu par a se asocia cu un risc crescut de SGB. Supravegherea în cursul unui program de vaccinare în masă împotriva pojarului la un număr de peste 70 milioane de copii din America de Sud nu a decelat o creştere a riscului de SGB.

Două studii caz control, incluzând aproximativ 200 de pacienţi cu SGB din sud-estul Angliei, cuprinzând indivizi imunizaţi împotriva virusului Influenza, febrei tifoide, holerei, difteriei-tetanos-pertussis, nu au arătat o asociere semnificativă între apariţia SGB şi imunizare (Hughes R, şi col., 1996). Datele prezentate nu exclud această asociere dar arată că o creştere a riscului absolut de SGB în contextul imunizarilor este îndoielnică. Însă, la orice persoană cu SGB în antecedente, riscul vaccinărilor trebuie bine cântărit.

5. Aspecte clinico-patologice ale SGB

Spectrul clinico-patologic al sindroamelor SGB se extinde de la clasica poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie acută la formele axonale de SGB (neuropatia axonală senzitivo-motorie acută; neuropatia axonală motorie acută), forma senzitivă a SGB şi varianta clinică reprezentată de sindromul Miller-Fischer. Fiecare entitate patologică are trăsături clinice distincte şi probabil patogeneză proprie.

5.1. Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută
(Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP)

Până nu de mult denumirea de SGB a fost utilizată ca sinonim al AIDP referindu-se la manifestarile patologice ale acestei stări: infiltrate limfocitare precoce în rădăcinile spinale, nervii periferici şi demielinizări segmentare prin intervenţia macrofagelor. Alterările segmentare ale proprietăţilor mielinei provoacă importante defecte în propagarea impulsului electric pe traseul nervului, putând determina producerea unor blocuri de conducere, care se corelează clinic cu paralizia flască.

AIDP este cea mai frecventă formă sporadică de SGB din ţările vestice reprezentând 85-90% din totalitatea cazurilor de SGB (Rees JH, şi col., 1995). Ţinta răspunsului imun aberant pare a fi suprafaţa membranară a celulei Schwann şi/sau mielina, ceea ce determină o demielinizare inflamatorie primară ca modificare patologică majoră. Răspunsul imun umoral pare a avea o importanţă particulară, dar există şi dovezi clare ale activării celulelor T.

Epitopii împotriva cărora e îndreptată reacţia imună nu sunt exact cunoscuţi. Precoce în evoluţia AIDP se decelează infiltraţii limfocitare ale nervului şi depozite de complement activat pe suprafaţa membranei celulelor Schwann şi a fibrelor nervoase mielinizate. Teaca mielinică a acestor fibre suferă un proces de disrupţie veziculară care progresează de la exterior spre interior. Aceste modificări structurale survin înainte de recrutarea macrofagelor şi invazia lor în fibrele nervoase. Aceste descoperiri au condus la ideea că legarea complementului de epitopii expuşi pe suprafaţa celulelor Schwann (legare dedusă dar nedemonstrată) ar conduce la activarea complementului, cu iniţierea leziunilor mielinice. Recrutarea macrofagelor completează ulterior demielinizarea segmentară. Aceste observaţii au identificat celula Schwann şi mielina ca principale ţinte ale răspunsului imun, diminuând importanţa anticorpilor circulanţi în patogeneza SGB (Hafer-Macko CE, şi col., 1996). Cu toate acestea, în serul pacienţilor cu SGB, au fost decelaţi numeroşi anticorpi îndreptaţi împotriva componentelor celulei nervoase (îndeosebi anticorpi antiglicolipide de tip anti-GM1), dar relaţia cauzală directă cu neuropatia nu s-a putut încă stabili (Jacobs BC, şi col., 1996).

Consecinţa primordială a procesului imun, disrupţia multifocală a segmentelor mielinice, conduce la modificări electrofiziologice caracteristice: reducerea velocităţii conducerii nervoase, prelungirea latenţei distale, prelungirea undelor F şi bloc de conducere. O dată ce reacţia imună se stabilizează începe procesul de reparare şi remielinizare care se corelează clinic cu recuperarea rapidă şi în cele mai multe cazuri completă a deficitului motor. Totuşi, la numeroşi pacienţi cu AIDP îndeosebi la cei cu forme severe, demielinizarea inflamatorie este acompaniată de variabile leziuni şi pierderi axonale (Berciano J, şi col., 1997). Alterările axonale în aceste cazuri sunt considerate ca un eveniment martor secundar, cauzate probabil de inflamaţia intensă, edem şi infiltrarea nervilor. Gradul pierderilor axonale în AIDP joacă un rol determinant în durata de recuperare şi în prognostic.

5.2. Neuropatia axonală senzitivo-motorie acută
(Acute motor-sensory axonal neuropathy, AMSAN)

De-a lungul anilor cazuistica a arătat că spectrul clinic al SGB este heterogen. Pe baza datelor clinice, electrofiziologice şi anatomopatologice, s-a observat că un aspect clinic similar poate rezulta în urma unui atac imun primar îndreptat împotriva axonilor. Această idee care a devenit subiect de controverse este în prezent susţinută de dovezi directe (Hafer-Macko C, şi col., 1996).

Feasby TE şi col. (1993) au atras atenţia asupra unor manifestări neobişnuite găsite la şapte pacienţi cu SGB care au prezentat paralizie fulminantă cu instalare acută după o boală diareică sau pseudogripală. Toţi aceşti pacienţi au prezentat paralizie generalizată severă şi şase dintre ei au necesitat ventilaţie asistată în primele 24 zile de la debutul manifestărilor neurologice. Examinările electrofiziologice seriate, pe durata a 27 de zile, au arătat absenţa sau scăderea răspunsului evocat la stimularea distală supramaximală a nervilor motori şi senzitivi, cu evoluţie rapidă spre pierderea totală a excitabilităţii electrice. Acest model a fost mai evident în observaţiile asupra fibrelor nervoase cu degenerare axonală acută. Aceşti pacienţi au prezentat atrofie musculară generalizată severă cu recuperare redusă şi întârziată. Examinarea ţesuturilor nervoase recoltate prin biopsie, precoce în cursul bolii şi examinarea necropsică la doi pacienţi (la o lună şi la 19 luni de la debut) au arătat degenerare axonală severă a fibrelor motorii şi senzitive, cu infiltraţie limfocitară redusă şi demielinizare redusă. Evidenţierea modificărilor extinse la porţiunea proximală a rădăcinilor nervoase şi la neuronii de origine, au fost frecvent îngreunate de procesul de regenerare. Modificările patologice decelate au indicat o leziune severă şi probabil primară a axonilor din nervii senzitivi şi motori, ducând la conceptul existenţei formelor axonale acute de SGB. Observaţiile au fost confirmate de Griffin JW şi col. (1995) prin studierea unor cazuri similare din nordul Chinei.

Această formă s-a remarcat prin debutul fulminant cu paralizie severă şi deficite senzitive. Examinări detaliate imunopatologice şi examinări structurale atente în fazele incipiente ale bolii au adus dovezi puternice pentru a susţine atacul imun primar asupra axonilor. Griffin JW, şi col. au introdus termenul, larg utilizat în prezent, de neuropatie axonală senzitivo-motorie acută.

5.3. Neuropatia motorie axonală acută
(Acute motor-axonal neuropathy, AMAN)

Existenţa formelor axonale de SGB a fost susţinută de raportarea cazurilor sporadice acute de forme axonale motorii pure, denumite în prezent AMAN şi declanşate frecvent de infecţii enterale cu *Campylobacter jejuni*. Probele de ser recoltate de la aceşti pacienţi conţineau titruri crescute de anticorpi antigangliozide GM1, GD1a, şi GD1b, şi modificări biochimice corelate cu evoluţia clinică a cazurilor (Yuki N şi col., 1992). Cazurile sporadice de AMAN au fost răspândite în întreaga lume, ele reprezentând 10-20% din SGB în studiile prospective de actualitate (Jacobs BC şi col., 1996).

Termenul AMAN a fost introdus iniţial pentru descrierea cazurilor de paralizie acută ascendentă, observate la copii din mediul rural din nordul Chinei şi survenite anual cu aspectul unor epidemii de vară. 76% din cazurile AMAN descrise în China au fost seropozitive pentru *Campylobacter jejuni* şi un număr important din aceşti pacienţi au prezentat anticorpi de tip IgG anti GM1. În unele cazuri examinarea electrofiziologică şi necropsică a confirmat neuropatia axonală motorie pură (Hafer-Macko C şi col., 1996; Griffin JW şi col., 1996). Evidenţierea reducerii sau absenţei componentelor motorii active şi a potenţialelor evocate distale pledează pentru un proces de denervare precoce. Velocitatea conducerii şi potenţialele de acţiune în nervii senzitivi s-au dovedit însă a fi normale. Modificările sugerează că degenerarea axonală primară, implică terminaţiile nervoase motorii. Probele biopsice au confirmat aceste date evidenţiind o pierdere severă şi selectivă a axonilor motori terminali, în prezenţa unor fibre senzitive distale intacte (Ho TW şi col., 1997).

Modificările patologice precoce demonstrabile au fost legarea IgG şi a componentelor activate ale complementului de axolemă, la nivelul nodurilor Ranvier în fibrele motorii groase. Macrofagele sunt atrase astfel la nivelul nodurilor Ranvier şi se infiltrează sub lamela mielinică realizând o disecţie între axoni, celula Schwann şi mielina compactă (Hafer-Macko C şi col., 1996). Axolema în contact cu macrofagele invadante prezintă leziuni distructive focale, iar axonii prezintă modificări degenerative focale, până la dezintegrarea totală. Cu toate acestea, la unii pacienţi decedaţi în scurt timp de la debut, modificările morfologice au fost discrete în ciuda deficitului motor sever.

Pe baza acestor observaţii s-a stabilit următoarea evoluţie cronologică a evenimentelor: tipurile de *Campylobacter jejuni* asociate cu forma AMAN prezintă în membrana lipozaharidică epitopi similari cu GM1 care conţin partea Gal(ß13)GalNac. Gazda sintetizează anticorpi împotriva GM1 sau a gangliozidelor înrudite, anticorpi care transportă Gal (B13)GalNac, dizaharid terminal care poate funcţiona ca epitop. Axolema de la nivelul terminaţiilor axonilor motori conţine Gal(ßa3)GalNac (Ganser AL şi col., 1984). Legarea prin reacţie încrucişată a anticorpilor de epitopii de la nivelul axolemei poate genera iniţial o alterare reversibilă a conducerii nervoase fără modificări morfologice. Activarea subsecventă a complementului poate induce modificări structurale precoce, observate în axoni şi poate iniţia recrutarea macrofagelor care ulterior generează alte alterări axonale. Severitatea distrucţiei neuronale poate varia, depinzând de intensitatea răspunsului imun. Leziunile axonale pot varia şi ele, de la degenerare limitată a terminaţiilor motorii, la degenerare waleriană generalizată şi extinsă a fibrelor motorii. Timpul scurs până la recuperare este variabil şi corespunzător leziunii. Regenerarea terminaţiilor nervoase motorii pe distanţă mică se poate produce, deoarece potenţialul de regenerare e probabil mai mare în copilărie, explicând recuperarea rapidă la această categorie de pacienţi cu AMAN (Ho TW şi col., 1997).

5.4. Forma senzitivă a SGB

S-au descris câteva sindroame clinice ca variante ale SGB care nu conţin deficit motor, deşi prezintă o patogeneză similară autoimună pe antigenul periferic. Cazurile de neuropatie senzitivă tranzitorie nu sunt comune, dar natura lor benignă şi absenţa informaţiilor histologice fac imposibilă determinarea anormalităţilor de bază. Când potenţialele de acţiune senzitive nu se mai pot înregistra, nu se poate stabili dacă blocul de conducere se datorează demielinizării sau degenerescenţei axonale. Procesul patologic care stă la baza acestor modificări este probabil polineuropatia demielinizantă acerbă inflamatorie. Celelalte caracteristici clinice atât ca antecedente, cât şi ca evoluţie sunt asemănătoare clasicului SGB.

Recunoaşterea unor forme predominant senzitive de poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie acută ridică problema identificării antigenului care determină o agresiune autoimună predominant la nivelul axonilor neuronilor senzitivi. Existenţa formei senzitive, la fel ca şi formele predominant motorii ale SGB sugerează diferenţe între epitopii axonilor motori şi senzitivi.

Rămâne totuşi dificil a deosebi forma senzitivă a SGB de *neuropatia senzitivă acută idiopatică*. Aceasta este un sindrom pur senzitiv care apare în general fără antecedente patologice. În contextul ei se pot întâlni tulburări de sensibilitate, parestezii dureroase şi ataxie, produse de distrugeri importante ale fibrei nervoase. Severitatea şi evoluţia naturală sunt diferite. Cu toate că în cele din urmă starea pacientului se ameliorează, este frecventă persistenţa unei dizabilităţi severe.

5.5. Sindromul Miller-Fischer (SMF)

O altă formă a SGB este SMF care are trăsături patologice şi imunologice caracteristice. SMF este declanşat de anumite tulpini de *Campylobacter jejuni* care dau naştere la anticorpi caracteristici antigangliozide GQ1b. Anticorpii IgG anti-GQ1b sunt prezenţi, în evoluţia bolii, la 96% din cazurile de SMF. Anticorpii recunosc epitopii exprimaţi specific la nivelul regiunilor nodale ale nervilor oculomotori dar şi în rădăcinile dorsale ale celulelor ganglionare şi în neuronii cerebelari (Kornberg AJ şi col., 1996).

Aceste modificări dau ca manifestări clinice: oftalmoplegia, ataxia şi areflexia.

Anticorpii anti-GQ1b conţinuţi în serul pacienţilor cu SMF au alterat transmiterea neuromusculară pe un preparat de nerv frenic de la şoarece, probabil prin blocarea eliberării de acetilcolină din terminaţiile nervoase motorii. Efectul pare a fi specific şi poate explica deficitul de forţă musculară observat la pacienţii cu SMF. Anticorpii anti-GQ1b reacţionează încrucişat cu epitopii conţinuţi în lipozaharidele pacienţilor cu SMF, asociat cu anumite tulpini de *Campylobacter jejuni*, sugerând din nou intervenţia mimetismului molecular (Roberts M şi col., 1994).

6. Tratamentul în SGB

Pacienţii cu SGB necesită spitalizare pentru a fi ţinuţi sub observaţie. Îngrijirea acestor pacienţi este cel mai

bine asigurată în unităţi cu posibilităţi de terapie intensivă şi cu o echipă de medici specialişti familiarizaţi cu nevoile speciale ridicate de simptomatologia clinică a SGB. Evoluţia şi severitatea neuropatiei este variabilă. Ea poate evolua cu o rapiditate alarmantă necesitând intubaţie şi ventilaţie mecanică în 24-48 de ore de la debutul simptomatologiei.

Internarea într-o unitate de terapie intensivă şi ventilaţia asistată sunt necesare pentru 33% din pacienţii cu SGB, care frecvent prezintă instabilitate hemodinamică şi disfuncţii ale sistemului autonom. Se impun o vigilenţă deosebită şi anticiparea potenţialelor complicaţii pentru optimizarea şanselor de recuperare. Acestea includ: prevenirea complicaţiilor tromboembolice, monitorizare cardiacă, evaluări seriate ale rezervei ventilatorii, protejarea căilor aeriene, asigurarea funcţionalităţii tubului digestiv, managementul durerii, nutriţie adecvată şi suport psihologic.

Durata progresiei bolii variază: 75% din pacienţi ating limita inferioară în 2 săptămâni, 92% în 3 săptămâni şi 94% în 4 săptămâni. După o scurtă fază de evoluţie în platou, ameliorarea debutează cu rezoluţia paraliziilor într-un interval de săptămâni sau luni. Rezultatele sunt în general favorabile. Un studiu epidemiologic, efectuat în sud-estul Angliei, între anii 1993-1994, pe 140 de pacienţi cu SGB, a arătat că 70% şi-au revenit complet, la interval de un an, însă 22% nu puteau alerga şi 8% nu puteau merge fără ajutor. În acest studiu 10 pacienţi (7%) au decedat şi 3 pacienţi au rămas imobilizaţi la pat sau dependenţi de ventilator la un an de la debut, toţi cei 13 pacienţi având peste 60 ani (Rees JH şi col., 1996).

S-au identificat cîţiva factori clinici cu ajutorul cărora se poate prevedea precoce evoluţia. Cei mai siguri indicatori pentru disabilitate reziduală semnificativă la 12 luni de la debut sunt: vârsta peste 60 de ani, progresia rapidă spre tetrapareză în mai puţin de 7 zile, necesitatea suportului ventilator şi o amplitudine motorie distală de 20% din limita normală. Când diareea precede îmbolnăvirea, aceasta se asociază cu un prognostic infaust. Rata mortalităţii rămâne la 58% chiar cu cele mai moderne îngrijiri de terapie intensivă. Prognosticul este mai bun la copii care necesită un timp mai scurt de ventilaţie asistată şi la care paralizia se remite mai rapid.

6.1. Plasmafereza

Trei studii multicentrice, controlate, au demonstrat fără echivoc beneficiul plasmaferezei atunci când se utilizează în primele 2 săptămâni de boală. Într-un studiu nord american efectuat pe 245 pacienţi cu SGB severă, s-a folosit plasmafereza la 122 pacienţi (5 schimburi de 50 ml/kg fiecare) şi 123 de pacienţi au urmat tratament convenţional. În medie, pacienţii trataţi cu plasmafereză s-au ameliorat mai rapid, s-a putut renunţa la ventilaţie asistată precoce şi au ajuns ambulatori cu o lună mai precoce (53 vs 85 de zile). Tratamentul este considerat economic, deoarece pacienţii necesită zile mai puţine de spitalizare în unităţile de terapie intensivă şi în general în spital. Plasmafereza a fost ineficientă când s-a început după două săptămâni de la debutul simptomelor. Aceste rezultate au fost corelate cu două studii din Franţa care de asemenea au stabilit că plasmafereza este benefică în formele moderate de SGB şi că aduce ameliorări de lungă durată. La 1 an de la debutul simptomatologiei, 71% din pacienţii trataţi prin plasmafereză şi-au redobândit toată capacitatea motorie faţă de 52% din cei din grupul de control (French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up 1992).

După 12 săptămâni de la ameliorarea iniţială după plasmafereză, s-a descris o agravare secundară la aproximativ 10% din pacienţi. Aceste recăderi s-ar putea datora persistenţei activităţii bolii sau rebound-ului anticorpilor, dar tratamentele adiţionale cu plasmafereză conduc la ameliorare (Rudnicki S şi col., 1992). Recomandările curente sunt să se utilizeze două cure de tratament prin schimburi plasmatice pentru pacienţii cu formă medie de SGB şi 4 sau 5 pentru formele severe de SGB. Plasmafereza e bine să fie începută cât mai curând posibil şi să urmeze o schemă de administrare în zile alternative. Dacă pacientul prezintă o agravare secundară, de obicei este mai bine ca tratamentul să se rezume la schimburi plasmatice adiţionale cu toate că administrarea intravenoasă de IgG poate fi utilizată ca alternativă.

Schimburile plasmatice sunt sigure, dar nu complet lipsite de risc mai ales la pacienţii cu SGB instabili hemodinamic. Aceste riscuri, costul ridicat şi posibilitatea limitată de acces la plasmafereză au determinat cercetări pentru tratamente alternative. Una din modalităţile promiţătoare propuse recent este filtrarea LCR, în scopul îndepărtării factorilor patogenetici solubili (anticorpi antinerv, mediatori proinflamatori) chiar de la locul de acţiune a acestora. Aceasta cu atât mai mult cu cât în LCR pacienţilor cu SGB s-a evidenţiat o pentapeptidă care blochează canalele de Na (QYNAD). Metoda necesită însă studii pentru confirmare.

6.1. Administrarea intravenoasă de IgG

Administrarea intravenoasă de IgG este o terapie promiţătoare în diferite afecţiuni presupuse autoimune şi prezintă avantajul unui risc redus în caz de utilizare. Din acest motiv această terapie a fost introdusă ca alternativă la schimburile plasmatice. Cele două modalităţi terapeutice au fost comparate în privinţa eficacităţii într-un studiu multicentric efectuat pe 150 de pacienţi cu SGB. S-au administrat IgG intravenos în doză de 0,4 g/kg. corp/zi, 5 zile consecutiv, iar la lotul martor s-a efectuat plasmafereză după schema convenţională. La un interval de patru săptămâni, investigatorii au ajuns la concluzia că cele două tratamente au avut aceeaşi eficacitate (van der Meché FGA şi col., 1992).

Cele două tratamente au fost evaluate din nou într-un studiu larg randomizat, multicentric, coordonat de Hughes R., (Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome 1997). Astfel, la 379 de pacienţi adulţi cu SGB sever, s-a comparat utilizarea plasmaferezei cu administrarea intravenoasă de IgG (sandoglobulin 0,4 g/kg/corp, 5 zile), precum şi terapia combinată de plasmafereză (5 schimburi în 10-14 zile) urmată de

administrarea intravenoasă de IgG (0,4 g/kg.corp 5 zile). Pe baza criteriilor de evaluare (timpul în care pacientul reuşeşte să meargă fără sprijin, timpul în care nu mai necesită ventilaţie), analiza celor trei grupuri, la interval de patru săptămâni, nu a prezentat diferenţe semnificative. Concluzia studiului a fost că plasmafereza şi IgG intravenoase au aceeaşi eficacitate iar combinarea celor două tratamente nu conferă avantaje semnificative. Datorită modalităţii simple de administrare, utilizarea intravenoasă de IgG este preferată curent în tratamentul SGB. Recăderi limitate se pot observa la aproximativ 10% din pacienţii trataţi cu IgG, dar cei mai mulţi răspund la fel de bine la repetarea administrării.

6.2. Administrarea de corticosteroizi

Contrar aşteptării, corticosteroizii nu s-au dovedit utili în SGB. Într-un studiu larg, multicentric, dublu orb, placebo-controlat, s-a utilizat metilprednisolon (500 mg/zi, 5 zile în primele 2 săptămâni de la debut) versus placebo. La evaluarea rezultatelor, grupurile nu au prezentat diferenţe semnificative.

Indicaţia de utilizare a corticosteroizilor ca tratament patogenetic al SGB, deşi încă neelucidată, este încurajată la pacienţii cu deficit motor sechelar la 1 an de la debut (aproximativ 20% din total). Deşi s-a descoperit că imunoregenerarea cu citokine poate fi utilă în tratament, măsurile preventive care controlează sau chiar elimină anumite infecţii cu *Campylobacter jejuni* s-ar putea dovedi ca fiind cele mai eficiente în reducerea incidenţei SGB.

NEUROPATIILE DIN VASCULITE

Epidemiologie: vârstă: 80% > 50 ani,
bărbaţi > femei 2:1

Prognostic: nefavorabil mai ales la vârste înaintate

Entităţi anatomice multiple:

- *Mononevrita Multiplex:* cel mai frecvent prezintă un debut brusc, dar la vârstnici poate avea o progresie lentă:
  - asimetrică,
  - deficit motor & sensorial
  - nervii cei mai frecvent afectaţi: sciaticul (90%), tibialul posterior (40%), ulnarul (35%), medianul (25%), radialul.
- *Mononevrita Confluentă Multiplex*:
  - distală,
  - asimetrică,
  - deficit motor & sensorial.
- *Plexopatii:* domină cele lombosacrate faţă de cele brahiale,
  - neuropatia fibrelor mici,
  - acuze dureroase frecvente (50%): arsuri, disestezii,
  - semne sistemice: febră, scădere în greutate, artralgii, fatigabilitate.

Electrofiziologic:

- modificări focale multiple,
- pierdere axonală: scăderea amplitudinii potenţialelor de acţiune motorii,
- reducerea potenţialelor de acţiune senzitive;
- bloc de conducere: prezent numai în faza acută (1-2 săptămâni).

Laborator:

- VSH crescut,
- LCR frecvent normal,
- Autoanticorpi serici: IgG împotriva antigenelor neutrofile citoplasmatice, anticorpi antinucleari, proteine serice M.

Patologie: biopsia de nerv şi muşchi necesară pentru diagnostic:

- leziuni inflamatorii epineurale,
- prezenţa celulelor mononucleare (celule T > macrofage), a leucocitelor polimorfonucleare,
- fragmentări celulare,
- pierdere axonală,
- degenerare walleriană,
- pierderi fasciculare axonale diferenţiate,
- edeme subperineurale
- leziuni vasculare,
- depuneri de hemosiderină

Tratament:

- Corticosteroids: Prednisone: 1 mg/kg/zi p.o.; Solumedrol: 1 g/ zi x 5 i.v.; urmat de 1 g/săpt. timp de 1-2 luni.
- Cyclofosfamidă: IV 1 mg/m^2 lunar, sau p.o. 2mg/kg/ zi;
- Methotrexate: 15 mg - 25 mg/săpt.;
- Indomethacin: 100 mg/zi;
- Terapie anti-virală: Pacienţi cu vasculite & Hepatită B sau C

NEUROPATII VIRALE

1. Neuropatii date de citomegalovirus (CMV)

Forma cu evoluţie acută: poliradiculita. Afectează fibrele scurte.

Clinic: distribuţie asimetrică, numai un membru inferior sau trunchiul;

Electrofiziologic:

- unde F prelungite,
- anormalităţi EMG,
- teste cantitative senzitive anormale,
- reducerea potenţialelor de acţiune motorii,
- reducerea potenţialelor de acţiune senzitive;

Laborator:

- agenţi infecţioşi: serologie HIV-1,
- LCR: pleiocitoza cu polimorfonucleare, proteinorahie crescută,
- serologic/hematologic: valori crescute ale ESR,
- CMV se poate cultiva din LCR sau se poate evidenţia genomul CMV prin PCR.

Patologie: biopsia de nerv

- pierderi axonale;
- minimă inflamaţie.

Tratament: agenţi antivirali (Ganciclovir sau Foscarnet).

2. Neuropatia dată de Herpes zoster („SHINGLES“)

Forma cu evoluţie acută.

Epidemiologie: frecvenţa sa creşte la vârstnicii peste 65 ani (este de 8-10 ori mai frecventă şi creşte cu fiecare decadă de vârstă);

Afectează fibrele senzitive.

Clinic:

- Prodrom:
  - dureri şi parestezii cu durată de câteva zile până la câteva săpt. înainte de apariţia veziculelor în teritoriul de distribuţie a rădăcinilor nervoase (corespunzător cu activarea virusului în ganglionul spinal),
  - hipoestezia şi scăderea forţei musculare cu aceeaşi distribuţie radiculară.
- Febra (1-2 zile) + Leziuni tegumentare: erupţie veziculară.
- După dispariţia veziculelor (câteva săptămâni) nevralgia postherpetică apare la 10-20% din pacienţi, în special la vârstnici. Pacienţii imunodeprimaţi pot prezenta un rash diseminat şi complicaţii neurologice severe.

Distribuţie: asimetrică (numai un membru sau numai membrele superioare sau inferioare, trunchiul, faţa, focal sau radicular).

Electrofiziologic:

- teste cantitative senzitive anormale,
- reducerea potenţialelor de acţiune senzitive.

Laborator:

- LCR: pleiocitoza, proteinorahie crescută
- PCR din LCR este pozitivă pentru genomul virusului varicelo-zosterian

Patologie: biopsia de nerv

- pierderi axonale.

Tratament:

- managementul durerii: Gabapentin, Carbamazepină, anestezice locale (patch-uri de Lidocainã), antidepresive, analgezice.
- Prednison
- agenţi antivirali: Valaciclovir.

3. Neuropatii date de virusul West Nile

Agentul patogen: Flavivirus (virus aparţinând serogrupului encefalitei japoneze).

Vector:

- ţânţarul Culex mosquitos
- păsări

Epidemiologie:

- infecţie incidentală la oameni;
- endemică în Africa, Estul mijlociu, Asia de sud-vest
- Boala umană a apărut în mod epidemic în august 1999 (epidemia din New York).

Clinic: infecţia este în mod obişnuit asimptomatică, febră moderată: 20%. Infecţia simptomatică severă apare de regulă > 50 ani

- Perioada de incubaţie durează 3-15 zile, este urmată de febră (90%); greaţă & vărsături; cefalee.
- Meningoencefalită (63%)
- Neuropatii severe acute: sindromul Guillain-Barré-like: polineuropatie acută demielinizantă, neuropatie axonală, cazuri cu modificări mixte axonale şi demielinizante

Prognostic:

- deces la majoritatea pacienţilor > 75 ani,
- tulburări de mers sechelare.

Laborator:

- Hiponatremie mai ales în prezenţa encefalitei,
- Creşterea titrului de anticorpi IgM în ser & LCR.

4. Neuropatii din infecţia HIV-1

4.1. Polineuropatia demielinizantă inflamatorie

Forma cu evoluţie acută.

Distribuţie:

- distală,
- simetrică,
- se poate asocia cu mononeuropatii de nervi cranieni.

Electrofiziologic:

- scăderea vitezei de conducere motorie,
- prelungirea undei F,
- blocuri de conducere,
- dispersie temporală.

Laborator:

- LCR: benzi oligoclonale, pleiocitoza, creşterea proteinorahiei;
- prezenţa agenţilor infecţioşi,
- serologie HIV-1.

Tratament:

- Ig G IV,
- Plasmafereză,
- agenţi antivirali.

4.2. Neuropatii autonome

Forma cu evoluţie acută.

Distribuţie: afectează sistemul autonom (inima, vezica urinară etc.)

Electrofiziologic:

- anormalităţi la testarea sistemului autonom, la care se pot asocia şi alte neuropatii.

Laborator:

- prezenţa agenţilor infecţiosi
- serologie HIV-1
- LCR: creşterea proteinorahiei

Patologie: biopsia de nerv

- pierdere axonală care poate fi evidenţiată şi la nivelul nervilor sistemului autonom.

Tratament:

- agenţi antivirali
- terapia anti-HIV-1.
- tratamentul modificările autonome.

4.3. Mononeuropatii multiplex

Forma cu evoluţie acută.

Modalităţi de afectare:

- motorie,
- senzitivă,
- fibrele scurte.

Distribuţie: focală sau radiculară

Laborator:

- agenţi infecţioşi
- serologie HIV-1

Patologie: biopsia de nerv
- pierdere axonală.

Tratament:
- Ig G IV
- plasmafereza
- agenţi antivirali
- terapia anti-HIV-1.

NEUROPATII BACTERIENE

1. Neuropatia din boala Lyme

Agentul cauzal:
- în SUA: Borrelia burgdorferi (spirochete)
- În Europa Borrelia garinii: asociat frecvent cu afectările comune nevritice, Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferi sensu stricto

Vector:
- muşcătura de căpuşă (*Ixodes ticks*)
- transmiterea necesită 36 de ore de contact a agentului patogen cu vectorul (ingestia spirochetei şi proliferarea ei în intestinul căpuşei, diseminarea spirochetei în organismul căpuşei, injectarea spirochetei în gazda umană prin muşcătura de căpuşă)

Epidemiologie:
- sunt afectaţi mai ales copiii (5-14 ani) şi adulţii (30-49 ani);
- infectarea se produce mai frecvent vara târziu sau toamna.
- pot exista antecedente de *erytema migrans* asociate cu muşcătura de căpuşă.

Neuroborrelioza apare la 10-40% din cazurile infectate cu Borrelia burgdorferi:

Afectarea sistemului nervos central:
- sindromul meningitei aseptice
- encefalomielită (parapareză spastică, disfuncţii urinare).

Afectări focale:
- nervi cranieni: pot fi afectaţi toţi nervii cranieni cu excepţia nervului olfactiv, cel mai frecvent VII (bilateral în 75%); afectări multiple: III, V & VI (15-20%);
- sindroamele acute de afectare a nervilor periferici: radiculoneuropatia multifocală din faza de diseminare acută (debut subacut cu dureri radiculare sub formă de arsură; asimetrică, afectarea radiculară mai frecventă în Europa decât în SUA debut acut (primele două luni după infectare)
- des asociate cu meningita limfocitară,
- evoluţie de obicei limitată cu rezoluţie rapidă la tratamentul antibiotic.

Modalităţi de afectare:
- motorie,
- senzitivă.

Distribuţie: distal, simetric, asimetric, numai unul sau ambele membre inferioare sau superioare, faţa, focal sau radicular.

Laborator:
- LCR: pleiocitoză mononucleară; proteinorahie moderat crescută

Diagnostic:
- Cultura din leziunea tegumentară;
- Serologia are o specificitate variabilă:
  - ELISA confirmată de Western blot
  - Western blot: legare de benzi specifice
  - Anticorpi Borrelia burgdorferi intrathecali (meningite: 92%, tardiv în SNC: 42%)
  - Seronegativitate (7%) frecventă în faza incipientă a bolii
  - Datele serologice pozitive pot reflecta infecţia sau expunerea în antecedente
  - Datele false-pozitive: răspuns la organisme microbiologice similare (febra recurentă, Syphilis), proliferare nonspecifică a celulelor B în contextul unei inflamaţii sistemice (endocardite bacteriene; LES; vasculite).

Laborator:
- agenţi infecţioşi
- serologie pentru Lyme

Patologie: biopsia nervului
- pierdere axonală,
- vasculite

Tratament:
- precoce în forma localizată timp de 21 zile p.o.
  - Amoxicillin (500 mg - 1 g de două ori /zi)
  - Doxycycline (100 mg de două ori /zi).
- Intravenos pentru 2-4 săptămâni: Ceftriaxone (1g de două ori /zi); Cefotaxime (2 g de trei ori /zi); (Penicilină 20-24 mil. UI/zi)
- Chloramphenicol
- Megadoze p.o.: eficienţă la pacienţii europeni cu nevrite ale nervilor cranieni: Doxycycline 200-400 mg/zi pentru 21-42 zile profilaxie: vaccinare.

Prognostic: recuperare foarte bună.

2. Neuropatia difterică

Forma cu evoluţie acută.

Modalităţi de afectare: sistemul autonom (inima, vezica urinară).

Distribuţie:
- distală,
- simetrică,
- pot fi polineuropatii distale asociate cu slăbiciune musculară la nivelul feţei, la nivel palatal sau respirator.

Electrofiziologic:
- scăderea vitezei de conducere motorii,
- scăderea vitezei de conducere senzitivă,
- afectarea cantitativă a testelor senzitive,
- anormalităţi EMG.

Laborator:
- evidenţierea agentului infecţios în culturi
- serologice/hematologice: creşterea ESR

Patologie: biopsia nervului
- demielinizare segmentară

Tratament:
- antibiotice
- antitoxina difterică.
- profilaxie: vaccinare.

3. Neuropatia din leptospiroza (boala Weil)

Agentul cauzal: Leptospira icterohaemorrhagiae (şobolan), Leptospira pomona (porc), Leptospira canicola (bovine & câini)

Epidemiologie:
- se întâlneşte la persoanele care au contact cu animale sau cu urina lor
- mai frecvent în timpul verii
- predominanţă masculină 3:1
- vârstă: 70% între 10-40 ani

Boală bifazică cu perioadă de incubaţie medie de 7 zile (2-20 zile)

Clinic: afectarea nervoasă poate fi iniţială sau septicemică
- *Prima fază*: prezenţa leptospirei în sînge durează 4-7 zile, este însoţită de febră, dureri abdominale, musculare, encephalopatie, limfadenopatie, hepatosplenomegalie
- *A doua fază*: după o perioadă latentă de 1-3 zile: apare numai la unii pacienţi debut cu meningită, hemoragii: conjunctivale; rash; infiltrate pulmonare;

Leptospira prezentă în urină dar nu şi în sânge.

Răspuns imun: anticorpi serici la Leptospira icterohaemorrhagiae
- Durată: 10-30 zile

Caracterele clinice ale neuropatiei acute:
- apare în faza secundară a infecţiei,
- afectare sensorială/motorie,
- distribuţie simetrică mai ales la membrele inferioare.

Mortalitate mare la vârstnici, scăzută la copii.

Patologie: biopsia de nerv
- leziuni inflamatorii sau hemoragice,
- pierdere axonală.

Diagnostic:
- DOT ELISA;
- PCR.

Tratament:
- Anti-microbial,
- doxi
- peni

BIBLIOGRAFIE

1. **Andorfer B, Kieseier BC, Mathey E, Armati P, Pollard J, Oka N, Hartung HP** – Expression and distribution of transcription factor NF-ê B and inhibitor I B in the inflamed peripheral nervous system. *J Neuroimmunol 2001*; 116: 226-232.
2. **Asbury AK, Arnason BGW, Karp HR, McFarlin DF** – Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* , 1998; 3: 565-66.
3. **Berciano J, Figols J, Garcia A et al** – Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve*, 1997; 20: 846-57.
4. **Berger JR, Difini JA, Swerdloff MA, Ayyar DR** – HIV seropositivity in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1987; 22: 393-94.
5. **Blaser MJ** – Epidemiologic and clinical features of Campylobacter jejuni infections. *J Infect Dis*, 1997; 176 (suppl 2): S103-05.
6. **Buchwald B, Bufler J, Carpo M, Heidenreich F, Pitz R, Dudel J, Nobile-Orazio E, Toyka KV** – Combined pre- and postsynaptic action of IgG antibodies in Miller-Fisher syndrome. *Neurology,* 2000; 56: 67-74.
7. **Da Silveira CM, Salisbury DM, De Quadros CA** – Measles vaccination and Guillain- Barré syndrome. *Lancet,* 1997; 349: 14-15.
8. **Endtz H-P, Ang CW, van den Braak N, Duim B, Rigter A, Price LJ, Woodward DL, Rodgers FG, Johnson WM, Wagenaar JA, Jacobs BC, Verbrugh HA, van Belkum A** – Molecular characterization of Campylobacter jejuni from patients with Guillain-Barre And Miller Fisher syndromes. J Clin Microbiol 2000; 38: 2297-2301
9. **Feasby TE, Hahn AF, Brown WF et al** – Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barré syndrome: evidence of two different mechanisms? *J Neurol Sci*, 1993; 116: 185-92.
10. **French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome** – Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. *Ann Neurol*, 1992; 32: 94-97.
11. **Ganser AL, Kirschner DA** – Differential expression of gangliosides on the surfaces of myelinated nerve fibres. *J Neurosci Res*, 1984; 12: 245-55.
12. **Griffin JW, Li CY, Ho TW et al** – Guillain-Barré syndrome in northern China: the spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain*, 1995; 118: 577-95.
13. **Griffin JW, Li CY, Macko C et al** – Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol*, 1996; 25: 33-51
14. **Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Li CY et al** – Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*, 1996; 40: 635-44.
15. **Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY et al** – Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*, 1996; 39: 625-35.
16. **Ho TW, Hsieh ST, Nachamkim I et al** – Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after Campylobacter infection. *Neurology,* 1997; 48: 717-24.
17. **Hughes R, Rees J, Smeeton N, Winer J** – Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 1996; 312: 1475-76.
18. **Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JHM et al** – Cytomegalovirus infections and anti-GM_2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1997; 62: 641-43.
19. **Jander S, Stoll G** – Interleukin-18 is induced in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*, 2001; 114: 253-258.
20. **Kaplan JE, Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P** – Guillain-Barré syndrome in the United States, 1978-1981: additional observations from the national surveillance system. *Neurology,* 1983; 33: 633-37.
21. **Kieseier BC, Krivacic K, Jung S, Pischel H, Toyka KV, Ransohoff RM, Hartung HP** – Sequential expression of chemokines in experimental autoimmune neuritis. *J Neuroimmunol*, 2000; 110: 121-129
22. **Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, Hovi T** – Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *Am J Epidemiol*, 1998; 147: 69-73.
23. **Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM et al** – Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller Fisher and related syndrome. *Neurology,* 1996; 47: 1317-20.
24. **O'Hanlon GM, Plomp JJ, Chakrabarti M, Morrison I, Wagner ER, Goodyear CS, Yin X, Trapp BDT, Conner J, Molenaar PC, Stewart S, Rowan EG, Willison HJ** – Anti- GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain*, 2001;124: 893-906.

25. **Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group** – Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet,* 1997; 349: 225-30.
26. **Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC** – Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med,* 1995; 333: 1374-79.
27. **Rees JH, Thompson RD, Hughes RAC** – An epidemiological study of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1996; 61: 215.
28. **Roberts M, Willison H, Vincent A, Newsom-Davis J** – Serum factor in Miller-Fisher variant of Guillain-Barré syndrome and neurotransmitter release. *Lancet,* 1994; 343: 454-55.
29. **Roscelli JD, Bass JW, Pang L** – Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988. *Am J Epidemiol,* 1991; 133: 952-55.
30. **Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CI, Mayer RF** – Electrophysiologic studies in the Guillain-Barré syndrome: effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve,* 1992; 15: 57-62.
31. **Salisbury DM** – Association between oral poliovaccine and Guillain-Barré syndrome? *Lancet* , 1998; 351: 79-80.
32. **Van der Meché FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barré Study Group** – A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med,* 1992; 326: 1123-29.
33. **Van der Pol WL, van den Berg LH, Scheepers RHM, van der Bom JG, van Doorn PA, van Koningsveld R, van den Broek MCL, Wokke JHJ, van de Winkel JGJ** – IgG receptor IIa alleles determine susceptibility and severity of Guillain-Barré syndrome. *Neurology,* 2000; 54: 1661-1665.
34. **Visser LH, van der Meché FGA, Meulstee J et al** – Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. *Neurology,* 1996; 47: 668-73.
35. **Weishaupt A, Brück W, Hartung T, Toyka KV, Gold R** – Schwann cell apoptosis in experimental autoimmune neuritis of the Lewis rat and the functional role of tumor necrosis factor-£\ . *Neurosci Letters* 2001; 306: 77-80.
36. **Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PGE** – Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GB1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ,1993; 56: 204-06.
37. **Yuki N, Yoshino H, Sato S et al** – Severe acute axonal form of Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD_{1a} antibodies. *Muscle Nerve,* 1992; 15: 899-903.
38. **Zou LP, Pelidou SH, Abbas N, Deretzi G, Mix E, Schaltzbeerg M, Winblad B, Zhu J** – Dynamics of production of MIP-1alpha, MCP-1 and MIP-2 and potential role of neutralization of these chemokines in the regulation of immune responses during experimental autoimmune neuritis in Lewis rats. *J Neuroimmunol,* 1999; 98: 168-175.